

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(11) DE 33 16 932 A1

(51) Int. Cl. 3:

- C07D 311/58

C 07 D 335/06

A 61 K 45/05

A 61 K 31/35

A 61 K 31/38

A 61 K 31/47

C 07 D 215/12

C 07 D 215/06

(21) Aktenzeichen:

P 33 16 932.2

(22) Anmeldetag:

9. 5. 83

(43) Off. ni. gungst g:

17. 11. 83

NOTICE: THIS MATERIAL MAY
BE PROTECTED BY COPYRIGHT
LAW (TITLE 17 U.S. CODE)

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)
12.05.82 CH 2956-82

(71) Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co AG, 4002 Basel, CH

(74) Vertreter:

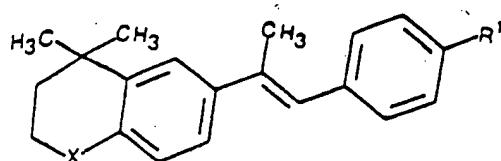
Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr.; Meyer-Roxlau, R.,
Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München

(72) Erfinder:

Klaus, Michael, Dr., 7858 Weil, DE; Loeliger, Peter,
Dr., 4132 Muttenz, DE

(54) Heterocyclische Verbindungen

Die neuen Verbindungen der Formel

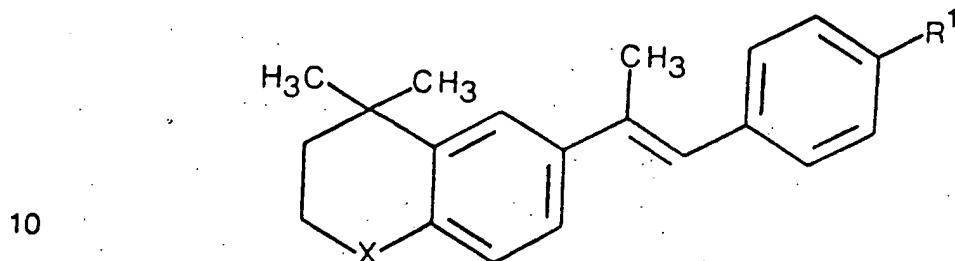


in der X -O-, -S-, =SO-, =SO₂, oder =NR²; R¹ Methyl,
-CH(R³)OR⁴ oder -C(O)R³; R² Wasserstoff oder niedr-Alkyl;
R³ Wasserstoff oder Methyl; R⁴ Wasserstoff, niedr-Alkyl oder
Alkanoyl; R⁵ Wasserstoff, niedr-Alkyl, Amino, niedr-Alkyl oder
amino, di-(niedr-Alkyl)amino oder OR⁶; und R⁶ Wasserstoff
oder niedr-Alkyl bedeuten; und Salze von Verbindungen der
Formel I können zur Therapie und Prophylaxe von Verbindungen der
men Verwendung finden. Man erhält diese Verbindungen
durch Wittig-Reaktion aus entsprechenden bicyclischen und
monocyclischen Reaktionspartn m.
(33 16 932)

Patentansprüche

(1) Verbindungen der Formel I

5



in der X -O-, -S-, =SO, =SO₂ oder =NR²; R¹ Methyl,
 -CH(R³)OR⁴ oder -C(O)R⁵; R² Wasserstoff oder niede-
 15 Alkyl; R³ Wasserstoff oder Methyl; R⁴ Wasserstoff,
 niede-Alkyl oder Alkanoyl; R⁵ Wasserstoff,
 niede-Alkyl, Amino, niede-Alkylamino, di-(niede-
 Alkyl)amino oder OR⁶; und R⁶ Wasserstoff oder niede-
 Alkyl bedeuten;

20 und Salze von Verbindungen der Formel I.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, in denen R¹ Car-
 boxyl, niede-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, niede-Alkyl-
 carbamoyl oder di-(niede-Alkyl)carbamoyl ist.

25

3. Aethyl p-[(E)-2-[4,4-dimethyl-6-chromanyl]propenyl]-benzoat.

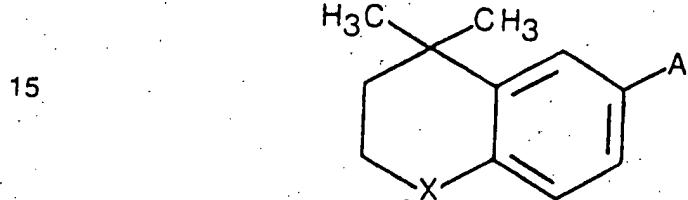
4. Aethyl p-[(E)-2-[4,4-dimethyl-6-thiochromanyl]-
 30 propenyl]-benzoat, Aethyl p-[(E)-2-(4,4-dimethyl-1,2,3,4-
 tetrahydro-6-chinolinyl)-propenyl]-benzoat, Aethyl-p-[(E)-
 2-(1,4,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolinyl)-pro-
 penyl]-benzoat, p-[(E)-2-[4,4-Dimethyl-6-chromanyl]-pro-
 penyl]benzoesäure, N-Aethyl-p-[(E)-2-[4,4-dimethyl-6-
 35 chromanyl]-propenyl]benzoesäureamid, p-[(E)-2-(4,4-Dimethyl-
 6-chromanyl)propenyl]benzylalkohol, p-[(E)-2-(4,4-Dimethyl-
 6-chromanyl)propenyl]benzylacetat, Aethyl p-[(E)-2-(4,4-
 dimethyl-6-thiochromanyl)propenyl]benzoat-S-oxid und

Aethyl-p-[*(E)*-2-(4,4-dimethyl-6-thiochromanyl)propenyl]-benzoat-S,S-dioxid.

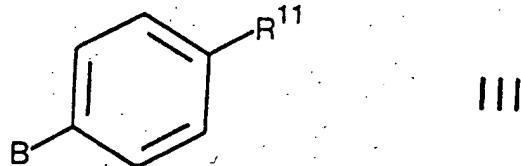
5. Verbindungen der Formel I und deren Salze als
5 Mittel zur Behandlung von Neoplasien, Akne oder Psoriasis.

6. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Ver-
bindung der Formel I oder ein Salz davon.

10 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel I, und deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass
man eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel
20



25 in denen entweder A eine Triarylphosphoniumäthyl-
gruppe der Formel $\text{CH}_3\text{-CH}^2\text{P}[\text{Q}]_3 + \text{Y}^-$ darstellt, worin
Q Phenyl und Y das Anion einer organischen oder
anorganischen Säure bezeichnet, und B Formyl ist;
30 oder A Acetyl ist, und B eine Dialkoxyphosphinyl-
methylgruppe; und R^{11} einen Rest R^1 gemäss Definition
in Anspruch 1 mit Ausnahme des Carboxyl- und Formyl-
rests bedeutet,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt, und
35 erwünschtenfalls den Rest R^{11} funktionell abwandelt und/
oder das Schwefelatom in einer Verbindung, in der X -S-
ist, zu einer Sulfoxyl- oder Sulfonylgruppe oxidiert.

-3-

9. Mai 1983

RAN 4060/120

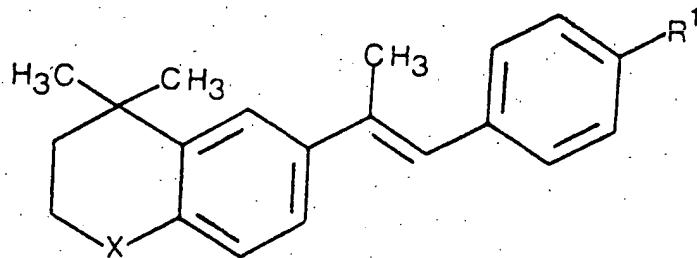
5

10

Heterocyclische Verbindungen

15 Die vorliegende Erfindung betrifft neue heterocyclische Verbindungen der Formel

20



25

30

in der X =O-, =S-, =SO, =SO₂ oder =NR²; R¹ Methyl,
 -CH(R³)OR⁴ oder -C(O)R⁵; R² Wasserstoff oder niedrige Alkyl; R³ Wasserstoff oder Methyl; R⁴ Wasserstoff, niedrige-Alkyl oder Alkanoyl; R⁵ Wasserstoff, niedrige-Alkyl, Amino, niedrige-Alkylamino, di-(niedrige-Alkyl)amino oder OR⁶; und R⁶ Wasserstoff oder niedrige-Alkyl bedeuten;

und Salze von Verbindungen der Formel I.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Präparate auf der Basis von Verbindungen der Formel I oder deren Salzen sowie ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I.

Grn/23.2.83 .

- 2 -
- 4 -

Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Gruppen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte niedere Gruppen enthalten 1-4 Kohlenstoffatome.

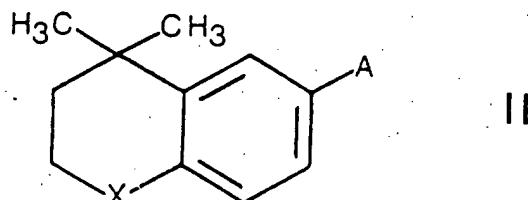
5 Alkylgruppen können verzweigt oder unverzweigt sein, wie beispielsweise Methyl, Aethyl, Isopropyl oder 2-Methylpropyl.

Alkanoylgruppen leiten sich z.B. von der Essig-,
10 Propion- oder Pivalinsäure oder auch von den höheren Carbonsäuren mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen, z.B. von der Palmitin- oder Stearinsäure ab. Bevorzugte Alkanoylgruppen sind niedere Alkanoylgruppen.

15 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen R^1 Carboxyl, nieder-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl oder mono- oder di-Alkylcarbamoyl ist.

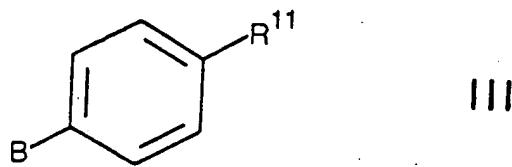
Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäß
20 dadurch erhalten werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



35 in denen entweder A eine Triarylphosphoniumäthylgruppe der Formel $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{P}[\text{Q}]_3^+ \text{Y}^-$ darstellt, worin Q Phenyl und Y das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bezeichnet, und B Formyl ist;

oder A Acetyl ist, und B eine Dialkoxyphosphinyl-methylgruppe; und R¹¹ einen Rest R¹ mit Ausnahme des Carboxyl- und Formylrests bedeutet,
 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt, und
 5 erwünschtenfalls den Rest R¹¹ funktionell abwandelt und/
 oder das Schwefelatom in einer Verbindung, in der X -S-
 ist, zu einer Sulfoxyl- oder Sulfonylgruppe oxidiert.

Von den anorganischen Säureanionen Y ist das Chlor-
 10 und Brom-ion oder das Hydrosulfat-ion, von den organischen
 Säureanionen ist das Tosyloxy-ion bevorzugt.

Die Alkoxyreste in B sind vornehmlich
 niedere Alkoxyreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy
 15 oder Aethoxy.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können, soweit
 ihre Herstellung nicht bekannt oder nachstehend beschrieben
 ist, in Analogie zu bekannten oder den nachstehend beschrie-
 20 benen Methoden hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III
 kann nach den bekannten Methoden der Wittig- bzw. Horner-
 Reaktion durchgeführt werden.

25

Bei der Wittig-Reaktion, d.h., bei Verwendung einer
 Verbindung der Formel II mit A = Triarylphosphoniumäthyl,
 werden die Komponenten in Gegenwart eines säurebindenden
 Mittels, z.B. in Gegenwart einer starken Base, wie z.B.
 30 Butyllithium, Natriumhydrid oder dem Natriumsalz von
 Dimethylsulfoxid, vornehmlich aber in Gegenwart eines ge-
 gebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Aethylen-
 oxyds wie 1,2-Butylenoxyd, gegebenenfalls in einem Lösungs-
 mittel, z.B. in einem Äther, wie Diäthyläther oder Tetra-
 35 hydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff,
 wie Benzol in einem zwischen der Raumtemperatur und dem
 Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperatur-
 bereich miteinander umgesetzt.

Bei der Horner-Reaktion, d.h. bei Verwendung einer Verbindung der Formel III mit $B = \text{Dialkoxyphosphinylmethyl}$, werden die Komponenten mit Hilfe einer Base und vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels,

5 z.B. mit Hilfe von Natriumhydrid in Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxy-alkan, oder auch mit Hilfe eines Natriumalkoholates in einem Alkanol, z.B. Natriummethylat in Methanol, in einem zwischen 0° und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches

10 liegenden Temperaturbereich kondensiert.

Als funktionelle Abwandlung eines Substituenten R^1 bzw. R^{11} in einer erhaltenen Verbindung der Formel I kommen z.B. die Verseifung eines Carbonsäureesters oder dessen

15 Reduktion zur Hydroxymethylgruppe in Betracht. Die Hydroxymethylgruppe kann auch zur Formylgruppe aufoxidiert oder verestert oder veräthert werden. Eine Carboxylgruppe kann dann weiterhin in ein Salz, einen Ester, ein Amid oder die Hydroxymethylgruppe umgewandelt werden.

20

Weiterhin kann ein Carbonsäureester durch Umsetzung mit einer Methyl-magnesiumhalogenidverbindung bei tiefer Temperatur bzw. eine Carboxylgruppe durch Reaktion mit Methyl-lithium in eine Acetylgruppe überführt werden. Die

25 Acetylgruppe lässt sich durch Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, wie z.B. Natriumborhydrid, in den sekundären Alkohol überführen, der nach bekannten Methoden alkyliert bzw. acyliert werden kann.

30 Alle diese Abwandlungen können nach an sich bekannten Methoden vorgenommen werden.

Ein Carbonsäureester der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit Alkalien, insbesondere durch Behandeln mit wässriger alkoholischer Natron- oder Kalilauge in einem zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich hydrolysiert und entweder über ein Säurehalogenid

- 8 -
- 7 -

oder, wie nachstehend beschrieben, unmittelbar amidiert werden.

Eine Carbonsäure der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, vorzugsweise in Pyridin, oder Phosphortrichlorid in Toluol in das Säurechlorid übergeführt werden, das durch Umsetzen mit Alkoholen in Ester, mit Aminen in das entsprechende Amid umgewandelt werden kann.

10

Ein Carbonsäureester der Formel I kann z.B. durch Behandeln mit Lithiumamid direkt in das entsprechende Amid umgewandelt werden. Das Lithiumamid wird vorteilhaft bei Raumtemperatur mit dem betreffenden Ester zur Reaktion 15 gebracht.

Eine Carbonsäure oder ein Carbonsäureester der Formel I kann in an sich bekannter Weise zu dem entsprechenden Alkohol der Formel I reduziert werden. Die Reduktion wird 20 vorteilhaft mit Hilfe eines Metallhydrids oder Alkylmetallhydrids in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Hydride haben sich vor allem gemischte Metallhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid oder bis-[Methoxy-äthylenoxy]-natriumaluminiumhydrid als geeignet erwiesen. Als Lösungsmittel verwendbar sind u.a. Aether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, wenn Lithiumaluminiumhydrid verwendet wird; und Aether, Hexan, Benzol oder Toluol, wenn Diisobutylaluminiumhydrid oder bis-[Methoxy-äthylenoxy]-natriumaluminiumhydrid eingesetzt werden.

30

Ein Alkohol der Formel I kann z.B. in Gegenwart einer Base, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydrid, in einem organischen Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylformamid, oder auch in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholates in einem Alkanol, in einem zwischen 0° und Raumtemperatur liegenden Temperaturbereich mit einem Alkyhalogenid, z.B. mit Methyljodid, veräthert werden.

Ein Alkohol der Formel I kann auch durch Behandeln mit einem Alkanoylhalogenid oder Anhydrid, zweckmässig in Gegenwart einer Base, beispielsweise in Gegenwart von Pyridin oder Triäthylamin in einem zwischen Raumtemperatur 5 und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich verestert werden.

Die Carbonsäuren der Formel I bilden mit Basen, insbesondere mit den Alkalimetallhydroxyden, vorzugsweise 10 mit Natrium- oder Kaliumhydroxyd, Salze.

Eine Verbindung der Formel I, in der X für -S- steht, kann mit an sich bekannten Methoden zu einer Verbindung der Formel I, in der X für =SO oder =SO₂ steht, oxidiert 15 werden. Die Oxidation zur Sulfoxidgruppe kann mit Oxidationsmitteln wie Perjodaten, z.B. NaJO₄ oder mit organischen Persäuren, wie m-Chlorperbenzoësäure vorgenommen werden. Bei der Oxidation mit organischen Persäuren setzt man etwa ein Äquivalent Persäure ein, um eine Sulfoxid- 20 verbindung (X = SO) zu erhalten, wogegen die Verwendung von zwei Äquivalenten Persäure zu Sulfonen (X = SO₂) führt.

Die Verbindungen der Formel I können in trans- oder cis-Form vorliegen. Bei der Herstellung fallen sie mehrheitlich in der trans-Form an. Gegebenenfalls anfallende cis-Anteile können in an sich bekannter Weise, falls erwünscht, abgetrennt werden.

Die Verfahrensprodukte der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze stellen pharmakodynamisch wertvolle Verbindungen dar. Sie können zur topischen und systemischen Therapie von benignen und malignen Neoplasien, von prämalignen Läsionen, sowie ferner auch zur systemischen und topischen Prophylaxe der genannten Affektion 35 verwendet werden.

Sie sind des weiteren für die topische und systemische Therapie von Akne, Psoriasis und anderen mit einer

verstärkten oder pathologisch veränderten Verhornung einhergehenden Dermatosen, wie auch von entzündlichen und allergischen dermatologischen Affektionen geeignet. Die Verfahrensprodukte der Formel I können ferner auch zur

5 Bekämpfung von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen eingesetzt werden. Im Papillomtest (Europ. J. Cancer Vol. 10, pp. 731-737, 1974) zeigt die in Beispiel 1 hergestellte Verbindung (I, X=O, R¹=Aethoxycarbonyl) mit 12,5 mg/kg 43%

10 Regression der Papillome.

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oral, zweckmäßig in einer Dosierung beim Erwachsenen von etwa 1-100 mg pro

15 Tag, vorzugsweise 5-30 mg/Tag, verabreicht. Eine etwaige Ueberdosierung kann sich in Form einer Vit-A-Hypervitaminose äussern, und ist an deren Symptomen (Hautschuppung, Haarausfall) leicht zu erkennen.

20 Die Dosis kann als Einzeldosis oder auf mehrere Teil-dosen verteilt verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze können deshalb als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer

25 Präparate, Anwendung finden.

Die zur systemischen Anwendung dienenden Präparate können z.B. dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon als wirksamen

30 Bestandteil nichttoxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zufügt.

Die Mittel können enteral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Für die enterale Applikation eignen

35 sich z.B. Mittel in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupen, Suspensionen, Lösungen und Suppositorien. Für die parenterale Applikation sind Mittel in Form von Infusions- oder Injektionslösungen geeignet.

Die Dosierungen, in denen die Präparate verabreicht werden, können je nach Anwendungsart und Anwendungsweg sowie nach den Bedürfnissen der Patienten variieren.

- 5 Die Präparate können in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind Kapseln mit einem Gehalt von ca. 0,5-20 mg Wirkstoff.
- 10 Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granula z.B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des Weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z.B. aus Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen und dgl. bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

30 Zur topischen Anwendung werden die Wirkstoffe zweckmäßig in Form von Salben, Tinkturen, Crèmes, Lösungen, Lotionen, Sprays, Suspensionen und dgl. verwendet. Bevorzugt sind Salben und Crèmes sowie Lösungen. Diese zur topischen Anwendung bestimmten Präparate können dadurch hergestellt werden, dass man die Verfahrensprodukte als wirksamen Bestandteil nichttoxischen, inerten, für topische Behandlung geeigneten, an sich in solchen Präparaten üb-

- 9 -
- M.
lichen festen oder flüssigen Trägern zumischt.

Für die topische Anwendung sind zweckmässig ca. 0,1-
5%ige, vorzugsweise 0,3-2%ige Lösungen, sowie ca. 0,1-5%ige,
5 vorzugsweise ca. 0,3-2%ige Salben oder Crèmes geeignet.

Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxydations-
mittel, z.B. Tocopherol, N-Methyl-γ-tocopheramin sowie
butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol
10 beigemischt sein.

15

20

25

30

35

- 10 -
- 12 -
Beispiel 1

15,9 g [1-(4,4-Dimethyl-6-chromanyl)-äthyl]-triphenyl-phosphoniumbromid werden mit 5,5 g 4-Aethoxycarbonyl-5 benzaldehyd in 150 ml Butylenoxid über Nacht am Rückfluss erhitzt. Man kühlt ab, giesst auf 500 ml Methanol/Wasser (6:4), extrahiert dreimal mit Hexan, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Man erhält 8,1 g eines gelblichen Oels, das durch 10 Filtration über Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Aether 9:1) gereinigt wird. Nach dem Umkristallisieren aus Hexan/Aether erhält man 5,7 g Aethyl p-[{(E)-2-[4,4-dimethyl-6-chromanyl]propenyl}benzoat in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 86-87°C.

15.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Phosphoniumsalz lässt sich wie folgt herstellen:

3,4 g Acetylchlorid werden in 30 ml Nitrobenzol ge-20 löst und bei 0-5°C portionsweise mit 5,7 g Aluminiumtrichlorid versetzt. Zu diesem Gemisch tropft man bei 0-5°C eine Lösung von 6,9 g 4,4-Dimethylchroman in 15 ml Nitrobenzol. Nach 1-stündigem Rühren giesst man auf Eisswasser, extrahiert mit Aether, wäscht die organische Phase mit 25 1N NaOH und einer gesättigten Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Das zurückbleibende schwarze Oel wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält 5,1 g 4,4-Dimethyl-6-acetylchroman als bläuliches Oel, Siedepunkt 110°C/0,02 mm.

30

20,4 g 4,4-Dimethyl-6-acetyl-chroman werden in 400 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 3,3 g Natriumborhydrid versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, giesst auf Eis/Wasser und extrahiert mit 35 Aether. Nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 19,4 g eines braunes Oels, das durch Filtration über Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/20%

Aether) weiter gereinigt werden kann. Man erhält 18,2 g 4,4-Dimethyl-6-(1-hydroxyäthyl)chroman als farbloses Oel.

6,2 g 4,4-Dimethyl-6-(1-hydroxyäthyl)chroman werden
5 in 3 ml abs. Aether und 20 ml Hexan gelöst und mit 3 Tropfen Pyridin versetzt. Bei einer Temperatur von 0-5°C tropft man eine Lösung von 5,4 g Phosphortribromid in 20 ml Hexan langsam hinzu. Man führt noch 3 Stunden bei 0°C, giesst auf Eis und extrahiert mit Aether. Die organische Phase wird mit verdünnter Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,5 g 4,4-Dimethyl-6-(1-bromäthyl)chroman als rötliches Oel. Es wird ohne weitere Reinigung in das Phosphoniumbromid übergeführt.

15

4,6 g 4,4-Dimethyl-6-(1-bromäthyl)chroman werden in 40 ml Xylol gelöst und mit 5,3 g Triphenylphosphin versetzt. Die Mischung wird über Nacht auf 100°C erhitzt, abgekühlt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit 20 Hexan gewaschen. Zur weiteren Reinigung kann das Phosphoniumsalz in Methylenchlorid gelöst werden und durch Zugebung von Essigester erneut ausgefällt werden. Man erhält 3,5 g [1-(4,4-Dimethyl-6-chromanyl)-äthyl]-triphenylphosphoniumbromid in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 142-
25 148°C.

Beispiel 2

4,0 g Aethyl p-[(E)-2-[4,4-dimethyl-6-chromanyl]propenyl]benzoat werden in 80 ml Aethanol gelöst und mit einer Lösung von 5,6 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser und 20 ml Aethanol versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei 50°C kühlt man ab, giesst auf Eiswasser, säuert mit 2N Schwefelsäure an und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid/Hexan erhält man 3,4 g p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)-

propenyl]benzoesäure in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt
196-197°C.

Beispiel 3

5

4,0 g Aethyl p-[(E)-2-[4,4-dimethyl-6-chromanyl]propenyl]benzoat werden in 50 ml Aether gelöst und bei 0°C langsam mit 25,2 ml einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (20% in Toluol) versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0°C tropft man vorsichtig 25 ml eines Methanol/Wasser-Gemisches (1:1) hinzu, röhrt 30 Minuten bei Raumtemperatur und filtert den Niederschlag ab. Das Filtrat wird getrocknet, über eine kurze Säule mit Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Aether = 1:1) filtriert und eingedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Hexan/Aether erhält man 2,9 g p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-1-benzopyran-6-yl)propenyl]-benzylalkohol in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 80-81°C.

Beispiel 4

20

105 mg einer 50%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl werden dreimal mit Pentan gewaschen, im Vakuum getrocknet und in 10 ml Dimethylformamid suspendiert. Bei 0°C tropft man eine Lösung von 500 mg p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-1-benzopyran-6-yl)propenyl]benzylalkohol in 5 ml Dimethylformamid hinzu. Nach 30 Minuten gibt man 400 mg Aethyljodid zu und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man giesst auf Eiswasser, extrahiert mit Aether, trocknet und dampft ein. Umkristallisation des Rohproduktes aus Hexan ergibt 150 mg 6-[(E)-p-(Aethoxymethyl)- α -methylstyryl]-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran, Schmelzpunkt 59-60°C.

Beispiel 5

35 0,5 g p-[(E)-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-1-benzopyran-6-yl)propenyl]benzylalkohol werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 10 g Mangandioxid versetzt. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur filtriert man ab, wäscht gut mit

Methylenchlorid nach und dampft das Filtrat ein. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Hexan/Aether erhält man 350 mg p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]benzaldehyd, Schmelzpunkt 102-104°C.

5

Beispiel 6

0,5 g p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]benzoësäure werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,29 g 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur erhält man eine klare Lösung, in welche unter Eiskühlung während 1 Stunde trockenes Aethylamin eingeleitet wird. Man giesst anschliessend auf Eis, säuert mit 2N Schwefelsäure an, extrahiert mit Essigester, trocknet und dampft ein. Das Rohprodukt wird über eine Säule mit Kieselgel filtriert (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 3:1) und aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Man erhält 0,4 g p-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]-N-äthyl-benzamid, Schmelzpunkt 161-163°C.

Beispiel 7

0,5 g p-[*(E)*-2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]benzoësäure werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung tropft man langsam 2,3 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methylolithium in Aether hinzu. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur giesst man auf Eis, extrahiert mit Aether, trocknet und dampft ein. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Hexan/Aether erhält man 370 mg 4'-[2-(3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl)propenyl]acetophenon, Schmelzpunkt 109-110°C.

35

Beispiel 8

37 g Aluminiumchlorid werden bei 0°C in 200 ml Methylenchlorid suspendiert und unter kräftigem Rühren langsam mit 22 g Acetylchlorid versetzt. Nach 30 Minuten tropft man

eine Lösung von 49,4 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran in 150 ml Methylenchlorid hinzu. Nach 1-stündigem Röhren bei 0°C giesst man auf Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit 1N Natriumhydroxid und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das ölige Rohprodukt wird über eine kurze Säule mit Kieselgel filtrert (Eluierungsmittel Hexan/Aether = 9:1). Man erhält 51,5 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl-methylketon als farbloses Öl, das 10 beim Stehen im Kühlschrank erstarrt.

Beispiel 9

2,6 g einer 50%igen Dispersion von Natriumhydrid in
 15. Mineralöl werden dreimal mit Pentan gewaschen, im Vakuum getrocknet und in 100 ml Dimethylformamid suspendiert. Bei Raumtemperatur tropft man eine Lösung von 16,4 g Diäthyl-4-äthoxycarbonyl-benzylphosphonat in 100 ml Dimethylformamid hinzu. Nach 30-minütigem Röhren bei Raumtemperatur 20. tropft man eine Lösung von 10 g 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl-methylketon in 80 ml Dimethylformamid hinzu und erwärmt anschliessend 2,5 Stunden auf 70°C. Nach dem Abkühlen giesst man auf Eiswasser, säuert mit 2N Salzsäure an und extrahiert mit Aether. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, das nach Chromatographie an Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 4:1) und Kristallisation aus Hexan 9,8 g Aethyl p-[(E)-2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]-
 25. benzoat als schwach gelbliche Kristalle ergibt, Schmelzpunkt 91-92°C.
 30.

Beispiel 10

35 4,0 g Aethyl p-[(E)-2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]benzoat werden in 100 ml Chloroform gelöst. Unter Röhren tropft man bei 0-5°C eine Lösung von 5 g m-Chlorperbenzoësäure (ca. 90%) in 100 ml

Chloroform langsam hinzu und röhrt über Nacht bei 0-5°C nach. Das Reaktionsgemisch wird mit Chloroform verdünnt, zweimal mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält nach Filtration des

- 5 Rohproduktes über Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 3:1) und Kristallisation aus Hexan/Essigester 2,3 g Aethyl p-[(E)-2-(3',4'-dihydro-4',4'-dimethyl-2'H-1'-benzothiopyran-6'-yl)propenyl]benzoat-1',1'-dioxid in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 142-144°C.

10

Beispiel 11

- In Analogie zu Beispiel 10 erhält man aus 4,0 g Aethyl p-[(E)-2-(3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-1-benzothiopyran-6-yl)propenyl]benzoat und 2,5 g m-Chlorperbenzoësäure nach Filtration über Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 1:2) und Kristallisation aus Hexan/Essigester 2,8 g Aethyl p-[(E)-2-(3',4'-dihydro-4',4'-dimethyl-2'H-1'-benzothiopyran-6'-yl)propenyl]benzoat-1'-oxid, Schmelzpunkt 97-99°C.

- 15 25 Dimethyl-6-thiochromanyl-äthyl]-triphenylphosphoniumbromid und 4-Aethoxycarbonylbenzaldehyd das Aethyl p-[(E)-2-[4,4-dimethyl-6-thiochromanyl]-propenyl]-benzoat.

- 30 Das als Ausgangsmaterial verwendete Phosphoniumsalz kann ausgehend von 4,4-Dimethylthiochroman in Analogie zu der in Absatz 2-4 von Beispiel 1 beschriebenen Weise hergestellt werden.

35

Beispiel 13

- In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 1-(4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolinyl)-äthyl]-triphenylphosphoniumbromid und 4-Aethoxycarbonylbenzaldehyd das

= 46 =

.18-

Aethyl p-[(E)-2-(4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolinyl)-propenyl]-benzoat.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Phosphoniumsalz
5 kann ausgehend von 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin in Analogie zu der in Absatz 2-4 von Beispiel 1 beschriebenen Weise hergestellt werden.

Beispiel 14

10

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus [1-(1,4,4-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolinyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid und 4-Aethoxycarbonylbenzaldehyd das Aethyl p-[(E)-2-(1,4,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-15 chinolinyl)-propenyl]-benzoat.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Phosphoniumsalz kann ausgehend von 1,4,4-Trimethylchinolin in Analogie zu der in Absatz 2-4 von Beispiel 1 beschriebenen Weise 20 hergestellt werden.

Beispiel 15

Durch Behandlung des p-[(E)-2-(4,4-Dimethyl-6-25 chromanyl)propenyl]benzylalkohols mit Acetylchlorid und Pyridin erhält man das p-[(E)-2-(4,4-Dimethyl-6-chromanyl)-propenyl]benzylacetat.

Beispiel 16

74,5 mg Natriumhydrid (50 % in Mineralöl) werden mit

5 absolutem Pentan gewaschen, am Wasserstrahlvakuum getrocknet und in 5 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Bei Raumtemperatur tropft man eine Lösung von 465 mg Diäthyl-4-äthoxycarbonyl-benzylphosphonat in 5 ml absolutem Dimethylformamid hinzu. Nach 10-minütigem Rühren gibt man eine

10 Lösung von 410 mg 6-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-chinolin in 5 ml Dimethylformamid hinzu und erwärmt 1 Stunde auf 70°C, anschliessend weitere 2 Stunden auf 90°C. Nach dem Abkühlen giesst man das Reaktionsgemisch auf Eis, extrahiert mehrfach mit Aether, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Aether = 4 : 1) erhält man Aethyl p-[(E)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-6-chinolinyl)propenyl]benzoat in blassgelben Kristallen, Schmelzpunkt 100-101°C.

15

20

Das als Ausgangsmaterial verwendete 6-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-chinolin lässt sich wie folgt herstellen:

25 21,5 g 3,4-Dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinon werden in 43 g Schwefelkohlenstoff gelöst und mit 85 g Aluminiumchlorid versetzt. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren tropft man 17,8 g Acetylchlorid langsam hinzu. Anschliessend erwärmt man 1.5 Stunden am Rückfluss, kühlt ab und versetzt vorsichtig mit Eiswasser. Man extrahiert 3 mal mit Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und dampft ein. Das so erhaltene bräunliche Öl wird nach Filtration über Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 2 : 1) aus Hexan/Essigester umkristallisiert. Man erhält 19,5 g

30 6-Acetyl-3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinon in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 75-77°C.

35

- 20 -

- 5,0 g 6-Acetyl-3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinon werden in 200 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 2,1 g Aethylenglycol und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure 5 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Essigester, wäscht mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet und dampft ein. Man erhält 5,6 g 3,4-Dihydro-1,4,4-trimethyl-6-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2(1H)-chinolinon als farbloses Oel, das beim Stehen im Kühlschrank erstarrt, Schmelzpunkt 81-83°C. Die Verbindung wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

- 0,14 g Lithiumaluminiumhydrid werden in 10 ml abs. Aether suspendiert und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 1,0 g 3,4-Dihydro-1,4,4-trimethyl-6-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2(1H)-chinolinon in 15 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur tropft man unter Kühlung langsam Eiswasser zum Reaktionsgemisch, extrahiert 3 mal mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und dampft ein. Das so erhaltene bräunliche Oel wird in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 5ml 1N Schwefelsäure während 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach giesst man auf Eiswasser, macht durch Zugabe von 1N Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dieses Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9 : 1) weiter gereinigt und ergibt 460 mg 6-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-chinolin als grünliches, viscoses Oel.

~~AS~~
- 21 -Beispiel A

Kapseln zur oralen Verabreichung können folgende Zusammensetzung aufweisen:

	<u>pro Kapsel</u>
Verbindung der Formel I	0,5 mg
Wachsmischung	50,5 mg
Pflanzenöl	98,9 mg
Trinatriumsalz der Aethylendiamintetraessigsäure	0,5 mg

Beispiel B

Eine Salbe kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

Verbindung der Formel I	0,2 g
Cetylalkohol	2,7 g
Wollfett	6,0 g
Vaseline	15,0 g
Destilliertes Wasser qu.s. ad	100,0 g